

## YENİ MAKROLİDLER

Haluk ERAKSOY

*New macrolides: an overview.*

### GİRİŞ

Klasik makrolidler, gerek hastane gerekse poliklinik hastalarındaki çeşitli klinik indikasyonlarda kullanılmaktadır. Makrolidler, penisilin alerjisi olan hastalarda da penisilin yerine güvenle uygulanırlar. Klasik makrolidlerin makrosiklik laktone halkasında ya eritromisindeki gibi 14 atom ya da spiramisindeki gibi 16 atom bulunur. Bunların oral formlarının yanı sıra -yurdumuzda bulunmamakla birlikte- parenteral uygulamaya elverişli formülasyonları da vardır.

Günümüzde makrolidlerle ilgili çalışmaların bellibaşlı hedefleri arasında yan etkilerin azaltılması, kimyasal ve metabolik stabilitelerinin geliştirilmesi, serum ve doku konsantrasyonlarının yükseltilmesi, intraselüler penetrasyonlarının çoğaltıması, konak immün sistemiyle gösterdikleri sinerjinin artırılması, günde tek doz oral uygulamıyla etkinlik sağlanması, duyarlı mikroorganizma spektrumunun genişletilmesi ve bakteriyel direncin üstesinden gelinmesi sayılabilir (27).

### KLASİK MAKROLİDLERİN DEZAVANTAJLARI

Kırk yıldan beri klinik uygulamada olmasına karşın eritromisin, kimi özellikleri yüzünden ideal bir ilaç olmaktan uzaktır. Böyle olumsuz özellikleri arasında en başta gelenler, asid hidrolizine dayanıksız oluşu; bulantı, karın ağrısı, diyare ve daha az da kusma gibi gastrointestinal yan etkilere neden olması ve kimi klinik durumlarda dirençli mikroorganizmaların seleksiyonuna yol açma eğilimidir.

Eritromisini midede dekompozisyonu uğramaktan korumak için, eritromisin bazının, (A) enterik kaplamaları; (B) stearat tuzu; (C) etilsüksinil grubu içeren esteri (eritromisin etilsüksinat); (D) propiyonil esterinin (propiyonil eritromisin) (a) lauril sülfat tuzu (eritromisin estolat); ayrıca mukolitik aktiviteleri de olan (b) merkaptosüksinat (8) ve (c) N-asetilsisteinat tuzları (11); son olarak da (E) asetil esterinin stearat tuzu (eritromisin asistrat) (45) hazırlanmıştır.

Spiramisin, aside dayanıklı olması (14), gastrointestinal motiliteyi artırmaması (42) ve ilaç etkileşimlerine yol açmaması (12) gibi özellikleriyle eritromisinden üstünür.

Eritromisinin altı saatte bir, spiramisinin ise sekiz saatte bir verilmesinin gerekliliği, klasik makrolidlerle tedavi edilen hastanın uyuncunu (kompliyans) olumsuz yönde etkiler. Uyuncu bozan bir başka faktör ise klasik makrolidlerin uzunca olan tedavi süreleridir.

Klasik makrolidlerin antibakteriyel spektrumları aşağı yukarı ortaktır ve özellikle *H.influenzae*'yi kapsamayan dar aktivite spektrumları kimi klinik indikasyonlar için bir dezavantaj oluşturur.

### YENİ MAKROLİDLERİN DOĞUŞU

Eritromisinin asidik ortamda parçalanmasına çare aranırken başvurulan strüktürel modifikasyonlar sonucunda, terapötik üstünlükler gösteren birçok yeni 14 üyeli makrolid (roksitromisin, azitromisin, klaritromisin, dıritromisin, fluritromisin) geliştirilmiştir (28).

Fermentasyon sonucunda elde edilen 16 üyeli makrolidlerin de kimi dirençli mikroorganizmalara karşı aktiviteyi ve oral biyoyararlanımı artırmak için esterleri (rokitamisin, midekamisin) ve ester tuzları (miokamisin) hazırlanmıştır. Bu arada yine 16 üyeli doğal bir makrolid olan josamisinin, tadı acı olmayan ve pediyatrik şurup formu için elverişli propiyonat esteri geliştirilmiştir.

Yeni eritromisin türevlerine bağlı gastrointestinal bozuklukların insidansı düşüktür. Çünkü eritromisine bağlı bu yan etkilerin çoğunun sorumlu olduğuna inanılan hemiketal oluşumu, yeni 14 üyeli makrolidler için söz konusu değildir. Bu yan etkilerin daha az olması, yeni makrolidlerin klinik dozlarının daha düşük olması ile de ilgili olabilir. Asid hidrolizine dayanıklı olmaları, bu drogların daha iyi absorpsiyonunu sağlar ve böylece roksitromisin örneğinde olduğu gibi düşük dozlarla oldukça yüksek doruk serum konsantrasyonları elde edilir.

## DÜŞÜK SERUM KONSANTRASYONLARI

Bir antibiyotiğin etkili olabilmesi için, aktif antimikrobiyal ajanın infeksiyon yerine yetenekle yüksek konsantrasyonda ulaşması gereklidir. Ancak infeksiyon yerinde bulunan antimikrobiyal ajanın kesin konsantrasyonunu ölçmek genellikle mümkün değildir veya klinik koşullar buna elverişli değildir. Bu nedenle infeksiyon yerindeki antibiyotik konsantrasyonunu kestirmek için bir ölçüt olarak antibiyotiklerin serum veya plazma konsantrasyonları kullanılmaktadır. Birçok bakteriye karşı uygulanan antimikrobiyal duyarlık testlerinde kullanılan "break point"ler bu ilkeye göre saptanmıştır.

Belli bir bakteriye duyarlı olarak kabul etmek için antibiyotiğin o bakteriye minimum inhibitör konsantrasyonunun (MIC), antibiyotiğin erişilebilir serum konsantrasyonuna eşit veya tercihan onun altında olması koşulu aranır. Gerçekte ise antibiyotiğin doruk serum konsantrasyonları, infeksiyon etkeninin MIC'unun 4-8 katı olduğu zaman kendimizi daha rahat hissederiz (36).

Ancak serum düzeyleri, infeksiyonun fiilen cereyan ettiği dokulardaki antimikrobiyal ajan konsantrasyonunu her zaman temsil eder mi? Azitromisin gibi makrolidlerin nispeten düşük serum düzeyleri oluşturmaları, özellikle bakteriyemisi olan hastalarda, gerçekten bir dezavantaj olabilir. Bununla birlikte, durumun her zaman böyle olmadığı da söylenebilir. Örneğin spiramisin, serum düzeylerinin, çoğu kez infekte eden mikroorganizmalar için MIC'ların altında kalmasına karşın birçok infeksiyonda in-vivo etkili olmaktadır (47).

Dokular içinde çok hızlı dağıldıkları için makrolidlerin serum düzeyleri ile antimikrobiyal etkinlikleri arasında bir bağlantı kurmak olanaksızdır ve bu da makrolidlere karşı etkin in-vitro duyarlık testlerinin yapılmasına ve yorumlanmasına ilişkin ölçütlerin gözden geçirilmesi gerektiğini düşündürmektedir.

## INTRASELÜLER PENETRASYON

Gerçekten de tüm makrolidlerin en önemli özelliği, dokulara çok iyi penetre olması ve makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler içinde konsantrasyonlarda. Bu hücreler, adeta makrolidi infeksiyon yerine taşıyan bir araç gibi hizmet ederler.

Makrolidlerin böyle hücreler içinde yüksek intraselüler konsantrasyonlara ulaşması, özellikle *Legionella*, *Brucella*, *Mycobacterium*, *Toxoplasma* ve *Chlamydia* gibi hücre içinde canlı kalabildikleri bilinen mikroorganizmalar için önemlidir. Örneğin kobaylardaki deneysel *L.pneumophila* infeksiyonunun tedavisine ilişkin çalışmalarında, yeni makrolidlerden umut verici bulunanlar, klaritromisin (29), roksitromisin (21) ve azitromisin olmuştur (16). Bunların intraselüler *T.gondii*'nın üremesini inhibe ettiği de gösterilmiştir (2,7). Ayrıca azitromisinin, insan brusellozo için bir seçenek olarak denenebileceğini düşündüren ön sonuçlar bildirilmiştir (17,30). Yeni makrolidlerin, özellikle klaritromisinin *M.avium* suşlarına karşı in-vitro etkin olduğu da gösterilmiştir (15,37).

Bununla birlikte, çok daha yüksek intraselüler konsantrasyonlara çıkabilen azitromisinin, eritromisin ve roksitromisinin tersine, fagolisozomun asidik ortamında erkenden inaktivite olması düşük kırılgınlığı yaratmaktadır (35). Ayrıca, pH'ın düşük olduğu apse ve diğer infeksiyon bölgelerindeki lokal koşulların, söz konusu antimikrobiyal ajanı inaktivite edebileceği de unutulmamalıdır.

## DAHA UZUN DOZAJ ARALIKLARI VE DAHA KISA TEDAVİ SÜRESİ

Öte yandan, kimi makrolidler, dokularda yüksek derecede konsantre oldukları ve sonra yavaşça serbest kaldıkları için biyolojik yarı ömrüleri de oldukça uzun olmaktadır. Böylece yeni makrolidlerle gereken tedavi süresi de standard antibiyotiklere oranla daha kısa olabilmektedir. Örneğin tedavisinde günde iki kez uygulanan klaritromisinin kullanıldığı pnömokoksi pnömoni ve *M.pneumoniae* infeksiyonlarındaki klinik başarı, 6 saatte bir eritromisinle tedavi edilen hastalardakine benzerdir (38). *M.pneumoniae* ve *C.psittaci*'ye bağlı atipik pnömonilerde, beş günlük azitromisin, 10 günlük eritromisin uygulamasıyla eşdeğer etkinlik göstermiş; üstelik azitromisin daha az yan etkiye neden olmuştur (46). Ayrıca, azitromisinin komplike olmayan genital *C.trachomatis* infeksiyonlarına karşı tek doz tedavisi olarak etkili olan ilk antibiyotik olduğunu anlaşılmıştır (48).

Çoğu *S.aureus* ve *S.pyogenes*'e bağlı deri infeksiyonlarının tedavisinde, günde tek doz beş gün uygulanan azitromisin, 10 gün süreyle günde iki kez uygulanan sefaleksin kadar etkin bulunmuştur (33). Benzer biçimde, akut bakteriyel maksiller sinüzitin günde tek doz azitromisin ile beş gün tedavisi, günde üç doz 10 günlük amoksisinin uygulamasına eşdeğer bulunmuştur (6). Öte yandan A grubu beta-hemolitik streptokok farenjitinin tedavisi için 5 günlük azitromisin uygulaması da 10 günlük penisilin V uygulaması denli etkili gözükmemektedir. İzole edilen *S.pyogenes* suşlarının azitromisine dirençli olduğu olguları değerlendirme dışında bırakarak yapılan karşılaştırmada, bakteriyel eradikasyon hızı, azitromisin ve penisilin V için sırasıyla % 91 ve % 96 olarak bulunmuş, ancak azitromisine bağlı yan etkiler anlamlı olarak daha sık görülmüştür (24). Ayrıca, 5 günlük azitromisin uygulamasının febris rheumatica'yı önleyip önlemediği şimdilik belli değildir.

## MAKROLİDLERLE YENİ TEDAVİ İNDİKASYONLARI

Yeni makrolidleri konu alan yayımlanmış klinik verilerin sınırlı ve kimi bileşiklerin de daha klinik gelişim aşamasında olmasına karşın, ilk denemeler, bu türevlerin en azından eritromisinin klinik indikasyonlarını koruduğunu ve kimilerinin yeni uygulama alanları bile açabileceğini göstermektedir. Roksitromisin, alt solunum yolu infeksiyonlarının tedavisine ilişkin karşılaşmalı çalışmalarında, karşılaştırılan ajanlarınca eşdeğer klinik ve mikrobiyolojik yanıt göstermiş (19); doğunda *S.pneumoniae*'nin sorumlu olduğu bakteriyel pnömoninin (39), *C.psittaci*'ye bağlı atipik pnömoninin (3) ve *Mycoplasma* pnömonisinin (32) tedavisinde başarıyla kullanılmıştır.

Klaritromisin, *C.pneumoniae* infeksiyonunun ve pnömokok, *B.catarrhalis* ve *H.influenzae*'ye bağlı bronşitin tedavisinde yüksek bir klinik etkinlik sağlamıştır (38).

Klaritromisin ve azitromisin, Gram pozitif mikroorganizmalara tipki eritromisinin gösterdiği aktivitenin yanı sıra *H.influenzae*'ye karşı da aktivite gösterir. Roksitromisinin *H.influenzae*'ye karşı etkinliği ise klasik makrolidlerden yüksek değildir (23). Klaritromisin ve azitromisinin gerek otitis media gerekse sinüzit tedavisi için makrolid spektrumundaki bu dezavantajı gidermesi beklenebilir.

Kronik bronşitin akut alevlenmesinde azitromisin ile *H.influenzae*'ye karşı edinilen klinik deneyime ilişkin ilk bildiri olumsuz olmakla birlikte bu konuda kesin bir yargıya varmak için farklı dozaj rejimleriyle yapılacak çalışmaların verilerini beklememiz gerekmektedir (10). Azitromisini akut alt solunum yolu infeksiyonlarında sefakor ile karşılaştırılan çok merkezi bir çalışmada *H.influenzae*'yi elimine etmede azitromisinin daha üstün olduğu bildirilmiştir (9).

Erişkin ve pediyatrik hastaların deri ve deri yapılarının infeksiyonlarında roksitromisin (1,4), klaritromisin (39) ve azitromisin (31) eritromisin kadar etkili bulunmuştur.

Azitromisin, çok yüksek olmamakla birlikte diğer bileşiklere intrensek olarak dirençli olan *Enterobacteriaceae* ailesinin kimi üyelerine de etkili olabilmektedir. *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Vibrio*, *Yersinia*, enterotoksijen ve enteroinvazif *E.coli* ve *C.difficile* gibi enteropatojenlere karşı azitromisinin in-vitro etkinliği eritromisinden yüksek bulunmuştur (26). Ayrıca azitromisin, makrolidler arasında *S.typhi*'ye karşı en etkin olan drogdur (33).

Azitromisinin barsak infeksiyonlarındaki etkinliğini ortaya koyabilmek için klinik çalışmalar yapılmalıdır.

Azitromisinin metronidazol denli olmasa da, *E.histolytica*'ya etkili olabileceğinin in-vitro inhibisyon testleri ile gösterilmiştir (44). Bununla birlikte azitromisinin deneyel amöbyaz tedavisinde etkinliğini gösterecek çalışmalara gereksinim vardır.

Azitromisin, *H.pylori* suşlarına karşı olumlu in-vitro sonuçlar göstermeye birlikte, gastroduodenal *H.pylori* infeksiyonu olan hastalara verildiğinde tedavi sırasında direnç gelişmektedir (20). Ranitidin ile birlikte uygulanan 900 mg/gün miokamisinin ise klinik belirtileri ortadan kaldırdığı ve etkeni eradik edebildiği gözlenmiştir (5). Roksitromisin (18) ve klaritromisin (22), *H.pylori*'ye karşı in-vivo değerlendirme bekleyen diğer yeni makrolidlardır.

Deneysel *B.burgdorferi* infeksiyonlarında eritromisin, roksitromisin ve klaritromisinden daha etkin bulunan azitromisin, Lyme hastalığının antimikrobik tedavisinde bir seçenek olabilir (25,43).

## DIRENÇ SORUNU

Eritromisinin yoğun klinik kullanımı, kimi klinik durumlarda (özellikle stafilocoklar, A grubu streptokoklar ve enterokoklarda) hızla direncin ortaya çıkmasına yol açmaktadır. Örneğin eritromisin, penisiline dirençli *S.aureus* infeksiyonlarını tedavi etmek için tek ajan olarak kullanıldığı zaman, klinik kullanımından yalnızca 5 ay sonra bir hastanedeki *S.aureus* suşlarının % 70'i dirençli hale geçmiştir (36). Son yıllarda kimi ülkelerde, A grubu beta-hemolitik streptokok (41,50,52) ve pnömokoklardaki (13,50,51) direnç insidansının artmakta olması dikkat çekicidir. Boston bölgesindeki enterokokların % 90'dan fazlası da eritromisine dirençlidir (36).

Gerçi yoğun makrolid kullanımının baskısı ortadan kalktığı zaman, enterokoklar hariç, eritromisin direncinin hızı azalma eğilimi göstermektedir; ancak bu sorun, eritromisine dirençli mikroorganizmalar yeni 14 ve 15 üyeli makrolidlere de çapraz dirençli oldukları için, çok önemlidir.

## KAYNAKLAR

1. Agache P, Amblard P, Moulin G, Barriere H, Texier L, Beylot C, Bergoend H: Roxithromycin in skin and soft tissue infections, *J Antimicrob Chemother 20 (Suppl B)*: 153 (1987).
2. Araujo F G, Guptill D R, Remington J S: Azithromycin, a macrolide antibiotic with potent activity against Toxoplasma gondii, *Antimicrob Agents Chemother 32*: 755 (1988).
3. Astarloa L, Maglio F, Cangelsi D, Garcia-Messina O: Roxithromycin in the treatment of atypical pneumonia in adult patients, *Br J Clin Pract 42 (Suppl 55)*: 94 (1988).
4. Bazet M C, Blane F, Chumderpadtsuk S, Fiessinger S, Kafetzis D, Isa J, le Go A, Renault M: Roxithromycin in the treatment of paediatric infections, *Br J Clin Pract 42 (Suppl 55)*: 117 (1988).
5. Calderon W, Meroni E, Nigro M, Spinelli P: Miocamycin treatment of Campylobacter pylori infections associated with gastric disease, *7th Mediterranean Congress of Chemotherapy, Abstracts s 181*, Barcelona (1990).
6. Casiano R R: Azithromycin and amoxicillin in the treatment of acute maxillary sinusitis, *Am J Med 91 (Suppl 3A)*: 27S (1991).
7. Chang H R, Pechere J C F: In vitro effects of four macrolides (roxithromycin, spiramycin, azithromycin [CP-62, 993], and A-56268) on Toxoplasma gondii, *Antimicrob Agents Chemother 32*: 524 (1988).
8. Concia E, Marone P, Moreo G C, Sardi C, Braschi R: RV11 (propionyl erythromycin mercaptosuccinate) pharmacokinetics in bronchial secretions, *J Int Med Res 14*: 137 (1986).
9. Dark D: Multicenter evaluation of azithromycin and cefaclor in acute lower respiratory tract infections. *Am J Med 91 (Suppl 3A)*: 31S (1991).
10. Davies B I, Maesen F P V, Gubbelmans R: Azithromycin (CP-62, 993) in acute exacerbations of chronic bronchitis: an open clinical, microbiological and pharmacokinetic study, *J Antimicrob Chemother 23*: 743 (1989).
11. DeBernardi M, Feletti F, Gazzani G, Fregnani G B: Human pharmacokinetics of erythromycin propionate-N-acetylcysteinate: comparative evaluation with erythromycin stearate and N-acetylcysteine, *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol 26*: 444 (1988).
12. Descotes J, Vial T, Delattre D, Evreux J C: Spiramycin: safety in man, *J Antimicrob Chemother 22 (Suppl B)*: 207 (1988).
13. Eykyn S J: Pneumococcemia caused by erythromycin-resistant *Streptococcus pneumoniae* type 14, *Lancet 2*: 1086 (1988).
14. Fernandes P B: The macrolide revival: thirty five years after erythromycin, *Antimicrob Newslett 4*: 25 (1987).
15. Fernandes P B, Hardy D J, McDaniel D, Hanson C W, Swanson R N: In vitro and in vivo activities of clarith-

- romycin against *Mycobacterium avium*, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1531 (1989).
- 16. Fitzgeorge R B, Featherstone A S R, Baskerville A: Efficacy of azithromycin in the treatment of guinea pigs infected with Legionella pneumophila by aerosol, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 101 (1990).
  - 17. Gamazo C, Vitas A, Lopez-Goni I, Diaz R: Efficacy of azithromycin against Brucella in an experimental mouse model, *7th Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Abstracts s.97, Barcelona (1990).
  - 18. Garcia-Rodriguez J A, Sanchez J E G, Garcia M I G, Sanchez A G, Bellido J L M: In vitro activities of new oral beta-lactam and macrolides against *Campylobacter pylori*, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1650 (1989).
  - 19. Gentry L O: Roxithromycin, a new macrolide antibiotic, in the treatment of infections in the lower respiratory tract: an overview, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 145 (1987).
  - 20. Glupczynski Y, Burette A: Failure of azithromycin to eradicate *Campylobacter pylori* from the stomach because of acquired resistance during treatment, *Am J Gastroenterol* 85: 98 (1990).
  - 21. Hara K, Suyama N, Yamaguchi K, Kohno S, Saito A: Activity of macrolides against organisms responsible for respiratory infection with emphasis on *Mycoplasma* and *Legionella*, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 75 (1987).
  - 22. Hardy D J, Hanson C W, Hensey D M, Beyer J M, Fernandes P B: Susceptibility of *Campylobacter pylori* to macrolides and fluoroquinolones, *J Antimicrob Chemother* 22: 631 (1988).
  - 23. Herren J M: Roxithromycin in the therapy of *Streptococcus pyogenes* throat infections, *J Antimicrob Chemother* 20 (Suppl B): 139 (1987).
  - 24. Hooton T M: Comparison of azithromycin and penicillin V for the treatment of streptococcal pharyngitis, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 23S (1991).
  - 25. Johnson R C, Kodner C, Russell M, Girard D: In-vitro and in-vivo susceptibility of *Borrelia burgdorferi* to azithromycin, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 33 (1990).
  - 26. Jones K, Felmingham D, Ridgway G L: In vitro activity of azithromycin (CP-62, 993), the prototype azalide against enteric pathogens, *4th European Congress of Clinical Microbiology*, Abstracts s.400, Nice (1989).
  - 27. Kirst H A: New macrolides: expanded horizons for an old class of antibiotics, *J Antimicrob Chemother* 28: 787 (1991).
  - 28. Kirst H A, Sides G D: New directions for macrolide antibiotics: structural modifications and in vitro activity, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1413 (1989).
  - 29. Kohno S, Koga H, Yamaguchi K, Masaki M, Inoue Y, Dotsu Y, Masuyama Y, Hayashi T, Hirota M, Sito A, Hara K: A new macrolide, TE-031 (A-56268), in the treatment of experimental legionnaires disease, *J Antimicrob Chemother* 24: 397 (1989).
  - 30. Landinez R, Linares J, Loza E, Martinez-Beltran J, Martin R, Baquero F: In vitro activity of azithromycin against *Brucella melitensis*, *7th Mediterranean Congress of Chemotherapy*, Abstracts s.97, Barcelona (1990).
  - 31. Lassus A: Comparative studies of azithromycin in skin and soft-tissue infections and sexually transmitted infections by *Neisseria* and *Chlamydia* species, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 115 (1990).
  - 32. MacLoughlin G F F, Lanuel J L, Stamboulian D, Sarachian B: Roxithromycin in the treatment of atypical pneumonia, *Br J Clin Pract* 42 (Suppl 55): 92 (1988).
  - 33. Mallory S B: Azithromycin compared with cephalexin in the treatment of skin and skin structure infections, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 36S (1991).
  - 34. Metchock B: In-vitro activity of azithromycin compared with other macrolides and oral antibiotics against *Salmonella typhi*, *J Antimicrob Chemother* 24 (Suppl A): 29 (1990).
  - 35. Milatovic D: Intraphagocytic activity of erythromycin, roxithromycin and azithromycin, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 9: 33 (1990).
  - 36. Moellering R C Jr: Introduction: revolutionary changes in the macrolide and azalide antibiotics, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 1S (1991).
  - 37. Naik S, Ruck R: In vitro activities of several new macrolide antibiotics against *Mycobacterium avium* complex, *Antimicrob Agents Chemother* 33: 1614 (1989).
  - 38. Neu H C: The development of macrolides: clarithromycin in perspective, *J Antimicrob Chemother* 27 (Suppl A): 1 (1991).
  - 39. Nohara N, Akagi O, Ohara A, et al: Comparative double-blind trial on TE-031 (A-56268) and erythromycin in superficial skin and soft tissue infections, *Cancer Chemotherapy (Tokyo)* 37: 172 (1989).
  - 40. Peterslund N A, Hannien P, Schreiner A, Black F T, Hulten V: Roxithromycin in the treatment of pneumonia, *J Antimicrob Chemother* 23: 737 (1989).
  - 41. Phillips G, Parratt D, Orange G V, Harper I, McEwan H, Young N: Erythromycin-resistant *Streptococcus pyogenes*, *J Antimicrob Chemother* 25: 723 (1990).
  - 42. Pilot M A, Qin X Y: Macrolides and gastointestinal motility, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 201 (1988).
  - 43. Preac-Mursic V, Wilske B, Schierz G, Süss E, Gross B: Comparative antimicrobial activity of the new macrolides against *Borrelia burgdorferi*, *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 8: 651 (1989).
  - 44. Radwin J I, Skilogiannis J: In vitro susceptibilities of *Entamoeba histolytica* to azithromycin, CP-63,956, erythromycin, and metronidazole, *Antimicrob Agents Chemother* 3: 960 (1989).
  - 45. Saloranta P, Roos L, Elonen E, Alonen H: Erythromycin ethyl succinate, base and acistrate in the treatment of upper respiratory tract infection: two comparative studies of tolerability, *J Antimicrob Chemother* 24: 455 (1989).
  - 46. Schönwald S, Gunjaca M, Kolacny-Babik L, Car V, Gosev M: Comparison of azithromycin and erythromycin in the treatment of atypical pneumonias, *J Antimicrob Chemother* 25 (Suppl A): 123 (1990).
  - 47. Smith C R: The spiramycin paradox, *J Antimicrob Chemother* 22 (Suppl B): 141 (1988).
  - 48. Stamm W E: Azithromycin in the treatment of uncomplicated genital chlamydial infections, *Am J Med* 91 (Suppl 3A): 19S (1991).
  - 49. Stingemore N, Francis G R J, Toohey M, McGechie D B: The emergence of erythromycin resistance in *Streptococcus pyogenes* in Fremantle, Western Australia, *Med J Aust* 150: 626 (1989).

50. Trallero E P, Arenzana J M G, Egana M U: Erythromycin-resistance in streptococci, *Lancet* 2: 444 (1989).
51. Verhaegen J, Goubau P, Verbiest L, Glupczynski J, Blogie M, Yourassowsky E: Erythromycin-resistant Streptococcus pneumoniae, *Lancet* 2: 1432 (1988).
52. Zackrisson G, Lind L, Roos K, Larsson P: Erythromycin resistant beta-hemolytic streptococci group A in Göteborg, Sweden, *Scand J Infect Dis* 20: 419 (1988).

Received: 1989-02-01  
Accepted: 1989-03-01  
Editorial handling: Dr. Sven-Olof Karlsson, Lund University Hospital, Lund, Sweden  
Address reprint requests to: Dr. Sven-Olof Karlsson, Lund University Hospital, S-221 85 Lund, Sweden  
Telephone: +46 46 31 12 00, Telex: 10 120 1200, Fax: +46 46 31 12 00

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK

© 1989 Blackwell Scientific Press Ltd, *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, Vol. 14, No. 3, pp. 279-286  
0306-511X/89 \$3.00  
Printed in Great Britain by Blackwell Scientific Press Ltd, 108 Cowley Road, Oxford OX4 1JF, UK